

**ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ ТОКСИКОДИНАМІКА ТА
НЕБЕЗПЕЧНОСТІ ФУНГІЦИДУ КЛАСУ
ПРИМІДИНІВ - ПРИМЕТАНІЛУ**

**О.О. Новохацька, С.Т. Омельчук, В.Г. Бардов,
Е.П. Вавриневич, С.В. Білоус**

*Інститут гігієни та екології Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця*

Резюме. *Проведено аналіз даних US EPA, FAO/WHO щодо токсичних властивостей нового фунгіциду класу примідинів – приметанілу у гострих, субхронічних та хронічних дослідках на різних видах тварин. Було встановлено, що у відповідності до гігієнічної класифікації пестицидів (ДСанПін 8.8.1.002-98), приметаніл відноситься до 2 класу небезпечності (небезпечний). Показано, що первинним органом-мішенню дії приметанілу є печінка, вторинним – цитоподібна залоза. В результаті проведеного аналізу обґрунтовано допустиму добову дозу приметанілу для людини на рівні 0,02 мг/кг.*

Ключові слова: *фунгіциди, примідини, токсичність, допустима добова доза.*

Актуальність. Пріоритетними, з точки зору масштабності можливих негативних наслідків, є хімічні фактори довкілля, під дію яких можуть підпадати великі групи населення. Це, в першу чергу, лікарські засоби, харчові домішки, пестициди і сполуки, які мігрують із полімерних матеріалів. Особливо широко використовуються пестициди в сільському господарстві. У всьому світі, в тому числі і в Україні, асортимент пестицидних препаратів щорічно збільшується, викликаючи забруднення навколишнього середовища та зміни стану здоров'я населення [1, 2]. Третю частину від усього асортименту пестицидів, дозволених до використання в Україні, складають фунгіциди різних класів [3], які відрізняються за токсикологічними характеристиками.

На сьогоднішній день, для вирішення проблеми застосування хімічних засобів захисту рослин, висуваються наступні вимоги до пестицидів: низька токсичність, висока ефективність у боротьбі з шкідниками при низьких нормах витрати; використання пестицидів з новим механізмом дії, до яких ще не розвинулась резистентність шкідників, хвороб і бур'янів [4].

У відповідності до сучасних підходів обов'язковим етапом токсиколого-гігієнічної оцінки нових пестицидних препаратів є аналіз даних щодо їх параметрів токсикометрії, які отримані у гострих, субхронічних, хронічних дослідках на декількох видах лабораторних тварин при різних шляхах надходження до організму, та обґрунтування ДДД (допустимої добової дози) для людини [5]. ДДД є провідним токсикометричним параметром, який

використовується для комплексної оцінки фактичного вмісту пестицидів в окремих середовищах і сумарного надходження в організм людини різними шляхами [6].

Метою роботи була гігієнічна оцінка небезпечності за токсикологічними критеріями нового фунгіциду піриметанілу, наукове обґрунтування його допустимої добової дози.

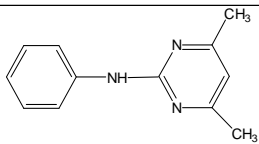
Матеріали та методи дослідження. В роботі наведено гігієнічну оцінку піриметанілу на підставі експертно-аналітичного вивчення даних US EPA, FAO/WHO щодо результатів токсикологічних експериментів різної тривалості.

Піриметаніл - представник хімічного класу піримідинів. Основні фізико-хімічні властивості піриметанілу наведені в таблиці 1.

Оцінку токсичності піриметанілу для теплокровних лабораторних тварин та їх небезпечності для людини здійснено за даними літератури та інтернет-сайтів згідно з чинною в Україні гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПін 8.8.1.002-98) [7]. Допустиму добову дозу (ДДД) досліджуваної речовини для людини обґрунтовували відповідно до методології комплексного гігієнічного нормування пестицидів з використанням методичних підходів, викладених у [5, 8].

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості піриметанілу [9]

Показник	Значення
Хімічна назва (IUPAC)	4,6-диметил- N-феніл-2-піримидинамін
CAS №	53112-28-0
Емпірична формула	C ₁₂ H ₁₃ N
Відносна молекулярна маса	199,3
Структурна формула:	
Тиск пари, мм рт.ст.	1,65410 ⁻⁷ (25 °C).
Розчинність у воді, г/дм ³	0,121 (рН 6, 25 °C),
Розчинність в органічних розчинниках, г/дм ³	ацетоні - 388,8, н-гексані - 23,7, дихлорметані - 1000,2, етилацетаті - 616, толуолі - 412, метанолі - 175
Коефіцієнт розподілу н-октанол/вода (log K _{ow})	2,84
Температура плавлення, °C	96

Результати досліджень. За результатами аналізу та узагальнення даних літератури, інтернет-сайтів [10, 11, 12] щодо первинної токсикологічної оцінки піриметанілу (табл. 2) було встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією

пестицидів за ступенем небезпечності піриметаніл за параметрами гострої пероральної та перкутанної токсичності відноситься до 4 класу (мало небезпечний), за гострою інгаляційною токсичністю – до 2 класу (сильно небезпечний), за подразнюючою дією на шкіру – до 4 класу (не подразнює), за подразнюючою дією на слизові оболонки – до 4 класу (не подразнює). Досліджувана речовина не проявляє алергенні властивості в тесті на морських свинках.

Встановлено, що основний орган-мішень при дії речовини на щурів, мишей і собак – печінка: підвищення рівня сечовини, підвищення рівня білірубину, збільшення активності лужної фосфатази, креатинінкінази, підвищення співвідношення А/Г, зниження вмісту іонів фосфору і підвищення іонів калію, активності АСТ, АЛТ, ГГТ.

Таблиця 2

Первинна токсикологічна оцінка піриметанілу [10-12]

Дослід, вид тварин, токсикометричний параметр, одиниці вимірювання	Значення показника для речовин	Клас небезпеки (ДСанПіН 8.8.1.002-98) [7]
Гостра пероральна токсичність, щури, ЛД ₅₀ , мг/кг	4 149 мг/кг у самок 5 971 мг/кг у самців	4
Гостра перкутанна токсичність, щури, ЛД ₅₀ , мг/кг	>5 000 мг/кг у самок >5 000 мг/кг у самців	4
Гостра інгаляційна токсичність, щури, ЛК ₅₀ , мг/м ³	>1 980 мг/м ³ у самок >1 980 мг/м ³ у самців	2
Подразнююча дія на слизові, кролі	Не спостерігається	4
Подразнююча дія на шкіру, кролі	Не спостерігається	4
Алергенна дія, миші	Не спостерігається	4
Сенсибілізуюча дія, морські свинки	Не спостерігається	4

За результатами хронічних дослідів [10-12] на трьох видах тварин (щурах, мишах та собаках) було встановлено, що зміни в організмі піддослідних тварин (підвищення активності АЛТ, ГГТ, зниження загального білку та альбуміну, збільшення маси печінки та гіпертрофія гепатоцитів) були однонаправлені змінам, виявленим в короткострокових дослідах. Основним органом-мішенню також визнано печінку. Крім того, у щурів було виявлено ще два додаткових органи-мішені – нирки та щитоподібну залозу (табл. 3).

В достатньому наборі тестів *in vitro* (тест Еймса, тест на індукцію генних мутацій в культурі клітин лімфоми мишей, цитогенетичний тест в культурі клітин людських лімфоцитів) та *in vivo* (мікронуклеарний тест на кістковому мозку щурів, тест на дослідження позапланового синтезу ДНК в печінці щурів) [10-12] було встановлено, що піриметаніл не володіє генотоксичним потенціалом та за мутагенною активністю віднесений до 4 класу небезпечності, згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів [7].

Таблиця 3

Величини NOAEL/NOEL піриметанілу для тварин в субхронічному і хронічному експериментах [10-12]

Вид тварин	Тривалість досліджу	Дози, мг/кг	Зміни при LOAEL	NOAEL або NOEL, мг/кг (>/+)
Щури	28 діб	0, 10, 100, 1000	Зменшення маси тіла, незначні біохімічні відхилення, збільшення маси печінки, виснаження колоїду щитоподібної залози і гіпертрофія фолікулярних клітин	NOAEL: 100 NOEL: 10
Собаки	28 діб	0, 100, 500, 1000	Блювання і зменшення споживання корму	NOEL: 100
Миші CR 19325	28 діб	0, 100, 500, 800, 1000	Незначне зниження маси тіла в перший тиждень експерименту	NOAEL: 567/667 NOEL: 167/206
Щури	90 діб	0, 80, 800, 8000 ppm	Зниження маси тіла, споживання корму, зменшення абсолютної маси серця, наднирників, селезінки, тимусу і нирок, гіпотрофія централобулярних гепатоцитів	NOAEL: 55,5/66,7 NOEL: 5,4/6,8
Собаки	90 діб	0, 6, 80, 800, 1000	Незначне зниження сульфатів	NOAEL: 80 NOEL: 6
Миші	90 діб	0, 80, 900, 10000	Зниження вмісту глікогену в печінці	NOAEL: 139/203 NOEL: 12/18
Собаки	12 міс.	0, 2, 30, 250, 400	Блювання, зниження рівня хлоридів, загального білірубіну	NOAEL (1): 250 NOEL (1): 30 NOAEL (2): 2
Миші CD1	18 міс.	0, 16, 160, 1600 ppm	Збільшення споживання корму, везикуліт, простатит, розтягнення сечового міхура і цистит	NOAEL: 20/25
Щури	24 міс.	0, 32, 400, 5000 ppm	Достовірне підвищення рівня сечовини, рівня білірубіну, збільшення активності лужної фосфатази, креатинінкінази, підвищення співвідношення АГ, іонів калію, активності АСТ, АЛТ, ГГТ, зниження вмісту іонів фосфору	NOAEL: 2,0/1,7

В дослідях з вивчення канцерогенної активності піриметанілу (табл. 4) встановлено, що у щурів речовина викликала збільшення числа випадків ендометріальної аденокарциноми матки та гепатоцелюлярної аденоми печінки у самок, фолікулярноклітинних аденом щитоподібної залози – у самців в максимальних досліджуваних концентраціях [10-12]. В дослідях на щурах збільшення кількості новоутворень не спостерігали в жодній піддослідній групі тварин [10-12].

Враховуючи, що не встановлено відмінність між кількістю тварин з доброякісними і злякисними пухлинами, множинністю пухлин, піриметаніл не класифікується як канцероген. Відповідно до ДСанПіІн 8.8.1.002-98 [7] досліджувану речовину віднесено до 4 класу небезпечності за критерієм канцерогенна активність.

Також виявлено, що піриметаніл не здійснює вибіркового впливу на репродуктивні параметри [10-12] та за цим критерієм віднесений до 3 класу небезпечності згідно з ДСанПіІн 8.8.1.002-98 [7]. Однак слід відмітити, що для батьківських поколінь щурів у вказаному дослідженні були встановлені ті ж органи-мішені, що і в короткострокових та хронічних слідженнях – печінка та щитоподібна залоза (збільшення маси печінки та щитоподібної залози, біохімічні зміни в аналізі крові та гістологічні аномалії) [10-12].

На основі аналізу даних літератури [10-12] було встановлено, що у самок в експериментах з вивчення ембріотоксичності на щурах та кролях органом-мішенню також була печінка. Піриметаніл за даним критерієм віднесено до 3 класу небезпечності (у плодів від самок, що отримували речовину в максимальних концентраціях, були виявлені поодинокі аномалії).

В таблиці 3 наведені значення NO(A)EL (1) для піриметанілу з даних літератури [10-12]. Однак, при аналізі токсичних властивостей піриметанілу, нами, на основі методичних підходів, що існують в Україні [13], за результатами окремих дослідів були обґрунтовані дещо нижчі значення NO(A)EL (2).

Таблиця 4

Віддалені ефекти дії піриметанілу [10-12]

Характер дії	Вид тварин	NOAEL , мг/кг
Канцерогенна активність	Миші CD1	Не виявлено 60
	Щури Sprague-Dawley	Не виявлено 250
Ембріотоксичність, тератогенність	Щури Sprague-Dawley	NOAEL – 85 мг/кг за системною токсичністю для самок, за ембріотоксичністю – не досягнутий
	Кролики New Zealand white	NOAEL за системною токсичністю для самок – 45 мг/кг, за ембріотоксичністю – не досягнутий
Вплив на репродуктивну функцію	Щури Sprague-Dawley	За репродуктивною токсичністю для самців – 239 мг/кг, для самок – 294 мг/кг. NOAEL за системною токсичністю для ембріонів і батьківського покоління – для самців 18 мг/кг, для самок – 23 мг/кг
Мутагенна активність	Тест-системи	Не виявлено

Проведений аналіз матеріалів, а саме результати досліджень хронічної токсичності піриметанілу для собак, вважаємо, що рекомендована авторами величина NOAEL – 250 мг/кг не може бути прийнята в якості NOAEL, оскільки викликає ряд відхилень в організмі (блювота, діарея, зменшення споживання корму), як і доза 30 мг/кг (рекомендована авторами в якості NOEL) не може розцінюватись як NOEL, оскільки викликала блювоту у самців. Вважаємо, що в якості NOAEL може бути прийнята доза 2 мг/кг (табл. 3).

Віддалені ефекти дії не виявлені (мутагенна активність, канцерогенна активність) або не являються лімітуючим критерієм (репродуктивна токсичність) при оцінці небезпечності піриметанілу (табл. 4). NOEL для розвитку плоду - не встановлена.

Як видно із даних таблиці 3, лімітуючою при обґрунтуванні ДДД є NOAEL речовини для собак в 12-місячному експерименті – 2 мг/кг м.т. Виходячи з цієї величини і коефіцієнту запасу – 100 нами обґрунтована величина ДДД піриметанілу для людини на рівні 0,02 мг/кг м.т.

Слід відмітити, що в 2012 році Агенцією з охорони навколишнього середовища США була прийнята величина хронічної референтної дози (RfD) на рівні 0,17 мг/кг [9], і в Європейському Союзі прийнята величина допустимого добового надходження (ADI) піриметанілу на рівні 0,17 мг/кг [14], виходячи з величини найменшої підпорогової дози, встановленої в хронічному досліді на щурах (17 мг/кг), з коефіцієнтом запасу 100.

Висновки

1. Встановлено, що згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98, піриметаніл за параметрами гострої пероральної та перкутанної токсичності відноситься до 4 класу (мало небезпечні), за гострою інгаляційною токсичністю – до 2 класу (небезпечні), за подразнюючою дією на шкіру та слизові оболонки – до 4 класу (не подразнює), алергенною дією – 4 класу (не алерген).

2. Основним органом-мішенню впливу піриметанілу визнано печінку, вторинним – щитоподібну залозу.

3. Обґрунтовано ДДД для людини піриметанілу на рівні 0,02 мг/кг (найменшу підпорогову дозу встановлено за загальнотоксичною дією на собак в досліді з вивчення хронічної токсичності речовини – 2 мг/кг, коефіцієнт запасу – 100).

Література

1. Черных А.М. Угроза здоров'ю человека при использовании пестицидов / А.М. Черных // Гигиена и санитария. – 2003. – № 5. – С. 25–29.

2. Корнута Н.О. Вплив пестицидів на організм вагітних і розвиток плода. Взаємозв'язок між токсичністю організму вагітної та ембріо/фетотоксичністю (огляд літератури) / Н.О. Корнута, П.Г. Жмійко // Современные проблемы токсикологии. – 2010. – № 2–3. – С. 24–28.

3. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (Офіційне видання) /упоряд. В.У. Ящук, В.М. Ващенко, Р.М. Кривошея [та ін.]. – Київ: Юнівест Медіа, 2014. – 831 с.
4. Давлетов Р.Д. Поиск экологически менее вредных фунгицидов в ряду производных бензимидазола / Р.Д. Давлетов, Г.Е. Чикишева, Р.Н. Галиахметов // Башкирский химический журнал. – 2010. – Т. 17. – № 2. – С. 28-32.
5. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87. – [Утв. 13.03.87]. – К.: М-во здравоохранения СССР, 1988. – 210 с.
6. Трахтенберг И.М. Еще раз о соотношении комплексного и системного в гигиеническом нормировании вредных веществ (полемические заметки) / И.М.Трахтенберг, М.Н. Коршун // Современные проблемы токсикологии. – 2010. – № 1. – С. 83–86.
7. Державні санітарні норми і правила. «Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності» (ДСанПіН 8.8.1.002-98). Затв. Постановою головного державного санітарного лікаря України від 28.08.1998 № 2. – 20 с.
8. Проданчук Н.Г. Системный принцип при установлении допустимой суточной дозы пестицидов для человека / Н.Г. Проданчук, Е.И. Спыну, Ю.Г. Чайка. – Гигиена и санитария. – 2005. – № 1. – С. 55–58.
9. PPDВ: Pesticide Properties Data Base [електронний ресурс] Режим доступу: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/en/>.
10. Public release summary of the evaluation by the NRA of the new active constituent: Pyrimethanil in the product: Scala 400 SC fungicide / National Registration Authority – 1996. – 36 p.
11. Pyrimethanil / Pesticide Tolerance 11/97 // Federal Register. – 1997. – Vol. 62. – P. 63662–63669.
12. Pyrimethanil (226) / Pesticide residues in food 2007 / Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Expert on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. Geneva, Switzerland, 18-27 September 2007 / World Health Organization Food and Agriculture Organization of the United Nations. Rome. – 2007. – P. 234-249.
13. Общая токсикология [под ред. Курляндского Б.А., Филова В.А.]. – М.: «Медицина», 2002. – 607 с.: іл., табл.
14. Pyrimethanil / Pesticide Tolerance // Federal Register. – 2012. – Vol. 77. – No 148 – P. 45498–45503.